

ŚRÓDMIAŻSZOWE IDIOPATYCZNE ZAPALENIA PŁUC

BOLESŁAW PAPLA

Zapalenia śródmiąższowe płuc są rzadkimi schorzeniami u ludzi, jednak w dobie antybiotyków i leczenia typowych odoskrzelowych zapaleń płuc stanowią ważny problem kliniczny. Zwyczajne śródmiąższowe zapalenie płuc często towarzyszy różnym postaciom chorób o podłożu immunologicznym lub też jest pierwszym objawem rozpoczynających się tego typu schorzeń. W innych przypadkach przyjmuje się tło idiopatyczne schorzenia, którego przyczyna powinna być wyjaśniona w przyszłości.

Zastosowanie torakokamery z pobraniem wycinka z wybranego miejsca z płuca umożliwiło częstsze diagnozy patomorfologiczne tego schorzenia. Rozwój nowoczesnych metod obrazowania z tomografią komputerową płuc o wysokiej rozdzielczości ograniczył jednak tę metodę, gdyż umożliwił nieinwazyjną diagnostykę. Obecnie otrzymujemy jedynie wycinki do badania histopatologicznego w tych przypadkach, w których analiza kliniczna i radiologiczna nie pozwala na rozpoznanie. Są to więc zazwyczaj bardzo trudne diagnostycznie przypadki. Stawianie diagnozy na podstawie biopsji gruboigłowej płuca jest możliwe jedynie w rzadkich przypadkach. Tym bardziej konieczne są dla patologa szczegółowe dane kliniczne i radiologiczne, bez których diagnoza jest niemożliwa. Rzadsze ocenianie wycinków z płuca jest też powodem braku doświadczenia diagnostycznego patologów. Celowe wydaje się konsultowanie tych przypadków w ośrodkach referencyjnych, ale również ze szczegółową dokumentacją kliniczną i radiologiczną.

1. Dane historyczne

Pierwszą klasyfikację zapaleń śródmiąższowych płuc podał Liebow [1, 2]:

- UIP – *usual interstitial pneumonia*, zwykle śródmiąższowe zapalenie płuc,
- DIP – *desquamative interstitial pneumonia*, złuszczone zapalenie śródmiąższowe płuc,
- BIP – *bronchiolitis obliterans interstitial pneumonia*, zarastające zapalenie oskrzelików i zapalenie śródmiąższowe płuc,
- LIP – *lymphoid interstitial pneumonia*, limfocytarne zapalenie śródmiąższowe płuc,
- GIP – *giant cell interstitial pneumonia*, olbrzymiokomórkowe zapalenie śródmiąższowe płuc.

W późniejszym okresie zwrócono uwagę, że nie mieszczą się w tej klasyfikacji procesy o ostrym przebiegu: *acute interstitial pneumonia* – zespół Hammana-Richa [3], oraz że limfocytarne zapalenie śródmiąższowe płuc (LIP) to raczej proces o charakterze chłoniaka złośliwego (czasami określanego jako *pseudolymphoma*) wywodzącego

się z płuc, choć aktualnie nie wszystkie tego typu zmiany można zaliczyć do rozrostów nowotworowych [4]. Ustalono także, że olbrzymiokomórkowe zapalenie śródmiąższowe płuc (GIP) jest rodzajem pylicy związanej z metalami ciężkimi, głównie kobaltem [5, 6]. Również zarastające zapalenie oskrzelików i zapalenie śródmiąższowe płuc (BIP) uznano za proces chorobowy, który toczy się głównie w obrębie struktur powietrznych, a nie w zrębie płuca, i zaliczono go do zarastającego zapalenia oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc (BOOP), obecnie nazwanym kryptogennym zapaleniem płuc (*pneumonia kryptogenes*).

W związku z powyższym następna klasyfikacja po odjęciu BIP, LIP i GIP się zmieniła, a dodatkowo A.L. Katzenstein w 1994 r. dodała niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (NSIP) – jednostkę różną klinicznie i morfologicznie od UIP i DIP [7]:

- UIP – *usual interstitial pneumonia*; zwyczajne śródmiąższowe zapalenie płuc,
- DIP – *desquamative interstitial pneumonia*; złuszczone zapalenie śródmiąższowe płuc,
- AIP – *acute interstitial pneumonia*; ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (Hammana-Richa),
- NSIP – *nonspecific interstitial pneumonia*; niespecyficzne zapalenie śródmiąższowe płuc.

Te jednostki różnią się przebiegiem klinicznym, obrazem radiologicznym oraz zmianami morfologicznymi w płucach, a także rokowaniem i odpowiedzią na leczenie. Klinicyści często grupują wszystkie te zaawansowane klinicznie jednostki, a zwłaszcza UIP, jako *idiopathic*

Tabela I. Aktualna klasyfikacja zapaleń śródmiąższowych płuc wg [9]

JEDNOSTKA CHOROBY	CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA [%]
idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, UIP)	47–64
niespecyficzne zapalenie śródmiąższowe płuc (NSIP)	14–36
złuszczone zapalenie śródmiąższowe płuc (DIP), zapalenie oskrzelików oddechowych z towarzyszącym zapaleniem śródmiąższowym (RBILD)	10–17
kryptogenne zapalenie płuc (BOOP)	4–12
ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (AIP)	poniżej 2
zapalenie śródmiąższowe limfocytarne płuc (LIP)	poniżej 2

pulmonary fibrosis (IPF). Używane też pojęcie „płuco typu plastra miodu” oznacza często ostatnią fazę różnych postaci zapalenia śródmiąższowego płuc. Bywa również stosowane określenie „kryptogenne włóknienie zapalenie pęcherzyków płucnych” (*cryptogenic fibrosing alveolitis* – CFA), które jednak dotyczy UIP [8].

Aktualną klasyfikację z 2002 r. zapaleń śródmiąższowych płuc proponowaną przez *American Thoracic Society* i *European Respiratory Society*, z podaniem częstości występowania poszczególnych jednostek chorobowych, zamieszczono w tabeli I [9].

1.2. Uwagi ogólne dotyczące badań wycinków z płuca w przypadkach zapaleń śródmiąższowych

Kiedy przystępujemy do oceny pod mikroskopem wycinków z płuca z podejrzeniem zapalenia śródmiąższowego, wg Trávisa i wsp. [10, 11] należy brać pod uwagę ocenę następujących szczegółów:

- ogólny obraz – komórkowość i włóknienie,
- komórkowość wysięku do pęcherzyków płucnych – makrofagi, eozynofile, limfocyty, komórki olbrzymie, włóknienie wewnątrzpęcherzykowe i włóknik,
- komórkowość zrębu: jego nasilenie, limfocyty, plazmocyty, granulocyty, eozynofile, skupienia limfocytów, komórki olbrzymie, ziarniniaki,
- włóknienie: organizujące się zapalenie płuc, włóknienie ściany pęcherzyków, włóknienie typu plastra miodu, ogniska fibroblastycznej proliferacji,
- opłucna: zapalenie, włóknienie, szkliwienie, zmiany pęcherzowe, obecność tkanki tłuszczowej,
- zmiany nabłonkowe: rozrost nabłonka kubecznego, atypowy rozrost, metaplasja oskrzelikowa, metaplasja płaskonabłonkowa, hyalina cytoplazmatyczna Kuhna,
- zmiany dróg oddechowych: zapalenia (typ komórek zapalnych), włóknienie,
- zmiany stromalne: wapnienie, kostnienie,
- inne: ciała niebieskie, szczeliny po cholesterolu.

W dalszej części rozdziału omówione zostaną poszczególne jednostki zapaleń śródmiąższowych oraz ich różnicowanie na podstawie danych z piśmiennictwa [13–18] i własnego doświadczenia.

2. Zwyczajne śródmiąższowe zapalenie płuc

Zwyczajne śródmiąższowe zapalenie płuc (UIP) to najczęstszy typ zapalenia śródmiąższowego. Klinicznie cechuje je narastająca duszność ze stopniową progresją aż do śmierci chorego, suchy kaszel oraz utrata wagi. Chorzy są w wieku 40–70 lat ze średnią w 6. dekadzie (51 lat), choroba dwa razy częściej występuje u mężczyzn. Dotychczas nie rozstrzygnięto, czy istnieje związek choroby z paleniem papierosów. Nie obserwowano różnic związanych z położeniem geograficznym. Opisano rzadkie przypadki rodzinnego występowania choroby. U chorych często występują kolagenozy – głównie reumatoidalne zapalenie stawów i sklerodermia [13, 16].

W badaniach przedmiotowych osłuchowo u chorych często są słyszalne trzeszczenia przy podstawie płuc w czasie wdechu, czasami obserwuje się palce pałeczkowate. W surowicy często stwierdza się czynnik reumato-

idalny i/lub przeciwciała przeciwjądrowe. Badania czynnościowe płuc wskazują jednoznacznie na zaburzenia restrykcyjne. Radiologicznie zmiany różnią się w zależności od czasu przebiegu choroby: jest to obraz matowej szyby lub siatkowo-guzkowe albo guzkowe zacienienia głównie w częściach przypośrednich płuc. W późniejszej fazie choroby występuje obraz płuca typu plastra miodu. Pomocne może też być badanie BAL, które wykazuje wzmogoną komórkowość ze zwiększoną liczbą granulocytów obojętnochłonnych i w różnym stopniu granulocytów kwasochłonnych.

Przebieg choroby jest dość krótki i kończy się śmiercią w ciągu 4–5 lat w ponad 60% przypadków. Leczenie kortykoidami i antymitotykami często nie jest skuteczne.

Uważa się, że patogeniza UIP wiąże się z nawracającymi ogniskami martwicy nabłonka pęcherzyków płucnych. Czynniki wywołujące tę martwicę nie jest znany, mogą to być wirusy, czynniki środowiskowe, leki, sok żołądkowy lub czynniki immunologiczne. Proliferujące pneumocyty w sąsiedztwie martwicy produkują liczne cytokiny o działaniu pobudzającym włóknienie (w tym transformujący czynnik wzrostu – *transforming growth factor* β ; TGF- β) i mają wpływ na komórki miofibroblastyczne odpowiedzialne za włóknienie. Komórki nacieku zapalnego, głównie limfocyty T, są również odpowiedzialne za produkcję czynników profibroblastycznych. Wreszcie angiogeneza, podobna jak w procesach reparacyjnych, ma także swój udział w przebiegu procesu chorobowego [13].

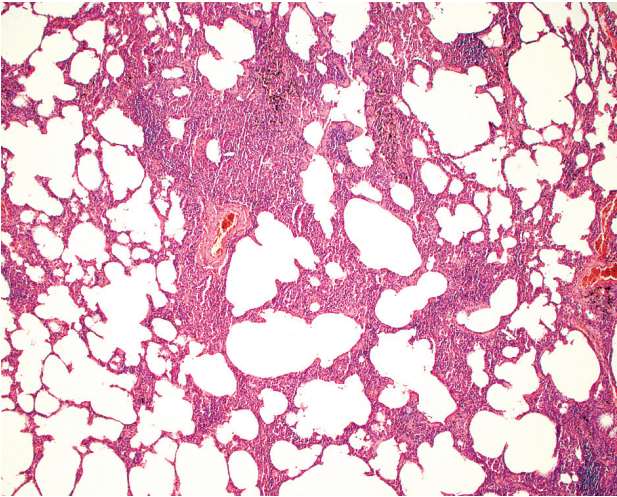
2.1. Zmiany patomorfologiczne mikroskopowe w zwyczajnym śródmiąższowym zapaleniu płuc

Główne charakterystyczne morfologiczne cechy UIP wg Trávisa [10]:

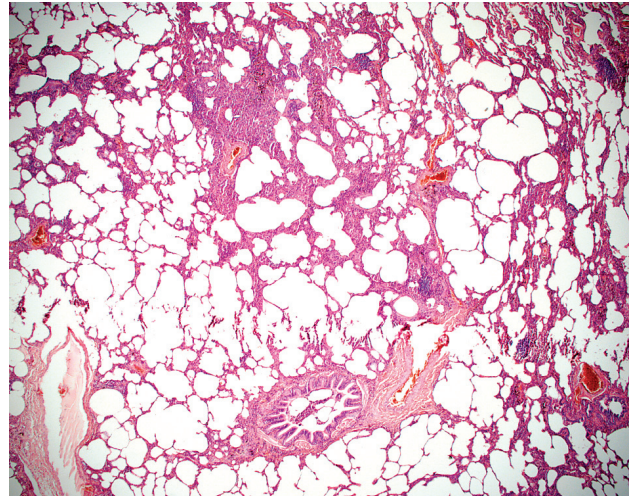
- rozsiiane zmiany poprzedzielane zachowanym prawidłowym miąższem płuca i różny charakter zmian śródmiąższowych w sąsiadujących okolicach (ryc. 1., 2. i 3.),
- lokalizacja podopłucnowa, przyprzegrodowa i/lub okołoskrzelikowa,
- różny stopień nacieków zapalnych i włóknienia w tym samym wycinku,
- ogniska fibroblastyczne na obwodzie litych zmian bliźnowatych (ryc. 4.),
- rozległe włóknienia z przebudową typu plastra miodu (ryc. 5. i 6.).

Mniej charakterystyczne cechy w malejącej procentowej częstości występowania wg Trávisa [10]:

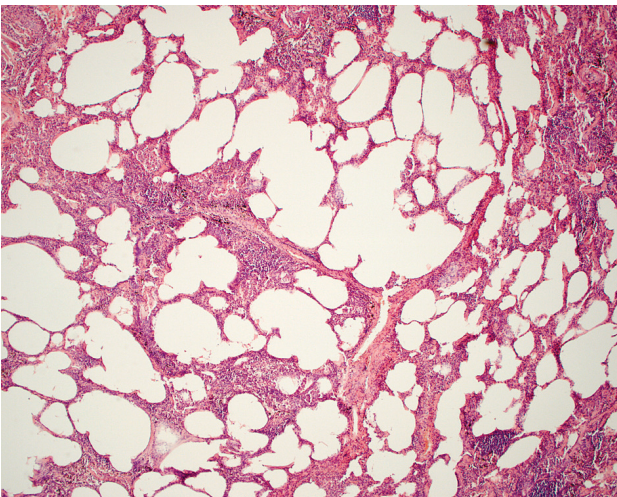
- ogniskowe gromadzenie wewnątrzpęcherzykowe makrofagów (ryc. 7.),
- skupienia limfocytów,
- proliferacja mięśni gładkich (ryc. 8.),
- zgrubienie błony wewnętrznej i środkowej w naczyniach (ryc. 4. i 9.),
- metaplasja bronchiolarna (ryc. 6.),
- zapalenie opłucnej o niewielkim lub średnim nasileniu (ryc. 6. i 10.),
- włóknienie opłucnej o niewielkim lub średnim nasileniu (ryc. 6. i 10.),
- rozrost pneumocytów typu II,
- podopłucnowa metaplasja tłuszczowa (ryc. 11.),
- metaplasja płaskonabłonkowa (ryc. 12.),
- poszerzone naczynia limfatyczne opłucnej i przegrod (ryc. 13.),



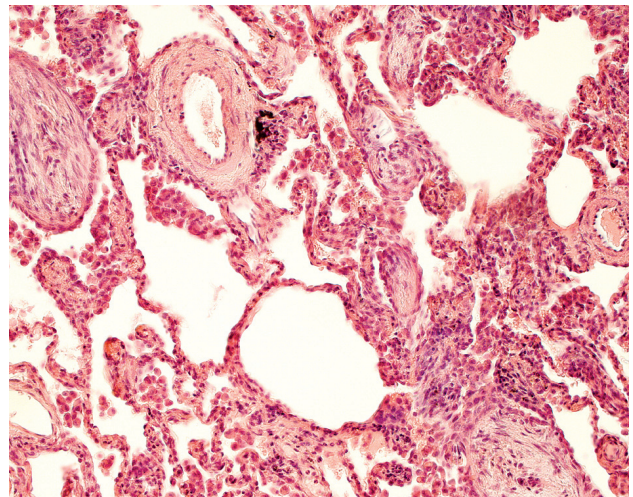
Rycina 1. Zwyczajne zapalenie śródmiąższowe płuc. Obfite nacieki zapalne w pogrubiałym zrębie, głównie z limfocytów i mniej licznych plazmacytów



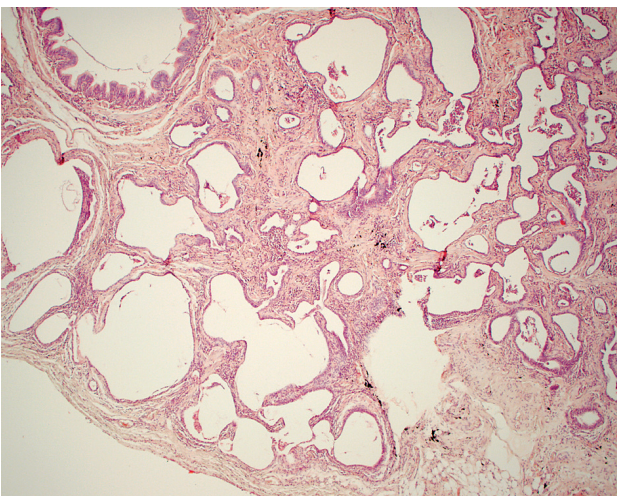
Rycina 2. Pola nacieków zapalnych w zrębie płuca poprzedzielane prawidłowym miąższem płucnym. Obraz charakterystyczny dla zwyczajnego zapalenia śródmiąższowego



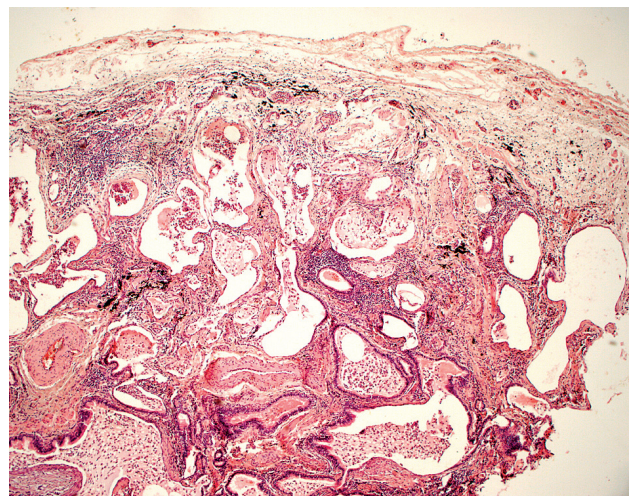
Rycina 3. Nacieki zapalne, głównie limfocytarne, w zrębie, miejscami z tworzeniem drobnych grudek oraz niewielkiego stopnia włóknienie



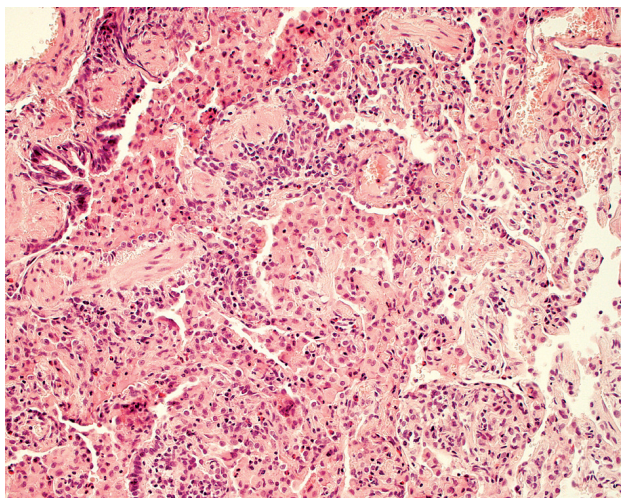
Rycina 4. Struktury fibroblastyczne wrastające do światła przestrzeni powietrznych, pokryte jedną warstwą pneumocytów



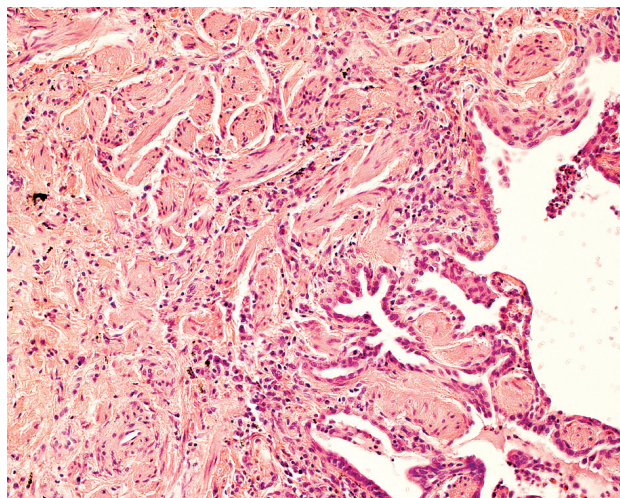
Rycina 5. Typowy obraz plastra miodu z rozległym włóknieniem odpowiadający IPF



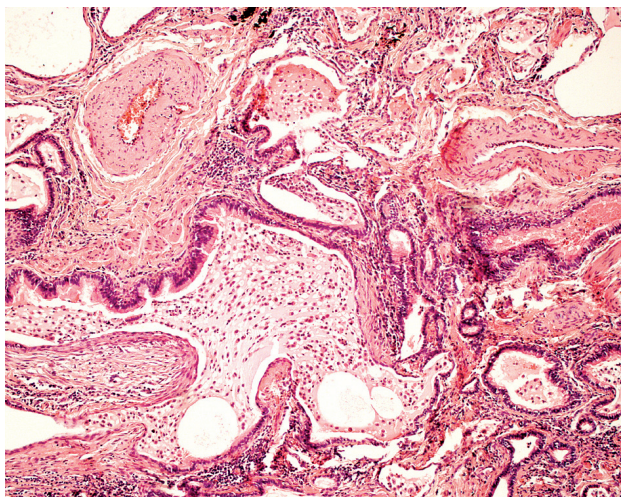
Rycina 6. Włóknienie typu plastra miodu, cechy bronchiolizacji oraz obecność makrofagów w treści śluzowej w świetle struktur powietrznych. Opłucna wyraźnie pogrubiała



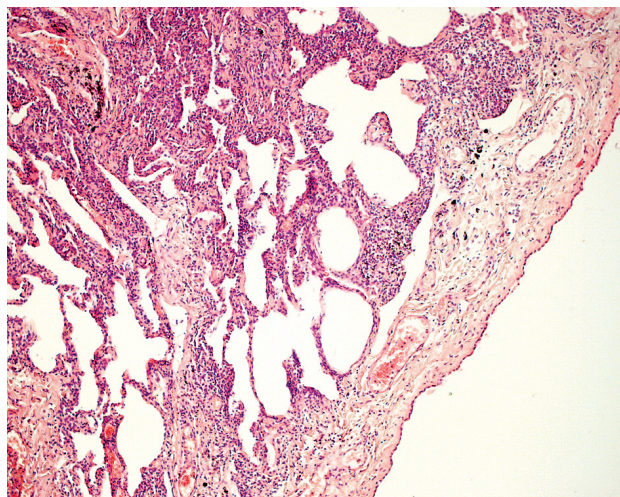
Rycina 7. Liczne makrofagi wypełniające światło struktur powietrznych w sąsiedztwie oskrzelika. Obraz wymaga oceny innych pól widzenia w aspekcie różnicowania zwyczajnego i złuszczającego zapalenia śródmiąższowego płuc



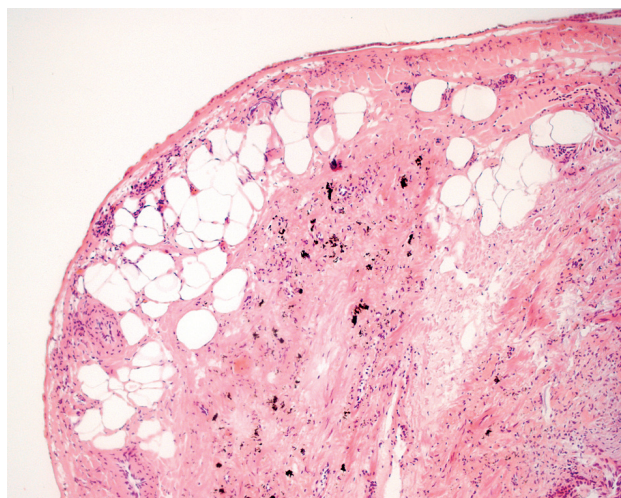
Rycina 8. Wyraźnie zaznaczona proliferacja mięśni gładkich w sąsiedztwie zmian o typie plastra miodu z bronchiolizacją



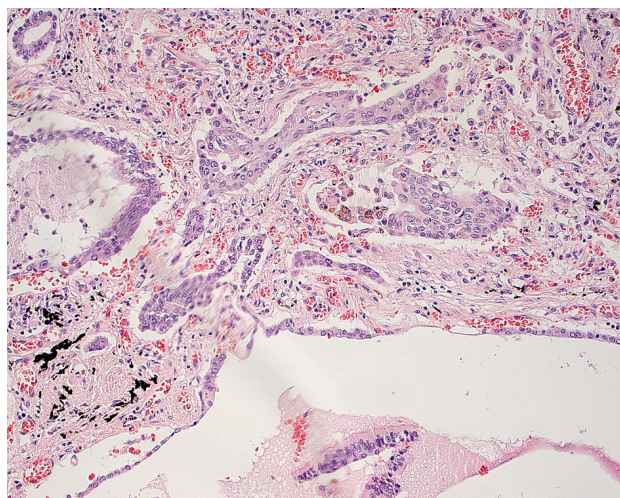
Rycina 9. Pogrubiałe ściany naczyń oraz bronchiolizacja przestrzeni powietrznych



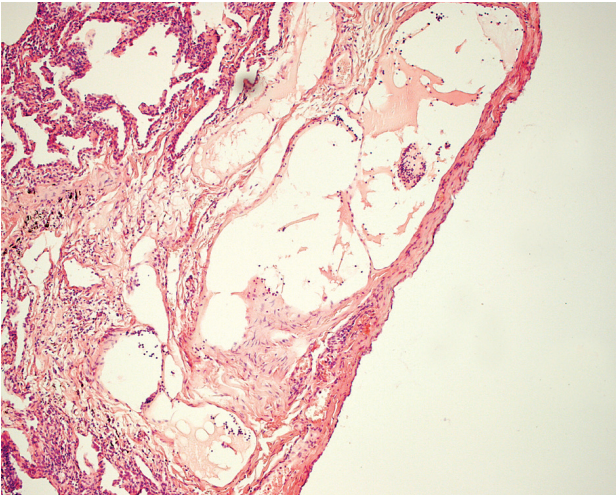
Rycina 10. Pogrubiała opłucna w sąsiedztwie zmian zapalnych śródmiąższowych z cechami słabo zaznaczonego zapalenia przewlekłego



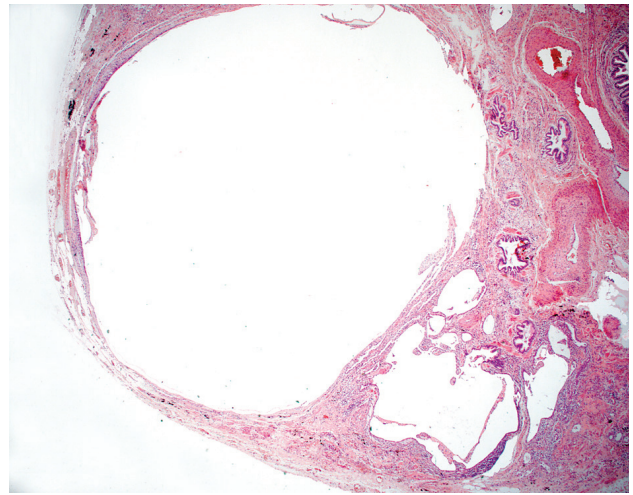
Rycina 11. Podopłucnowa metaplasja tłuszczowa



Rycina 12. Metaplasja płaskonabłonkowa w obrębie płuca ze znacznym włóknieniem



Rycina 13. Poszerzone naczynia limfatyczne w opłucnej i przegrodach



Rycina 14. Pęcherze podopłucnowe w zapaleniu zwyczajnym śródmiaższowym płuca

- neutrofile w pęcherzykach płucnych (ryc. 9.),
- szczeliny po kryształach cholesterolu w pneumocytach,
- rzadko eozynofile w zrębie i w pęcherzykach,
- kostnienie metaplastyczne lub wapnienie,
- inkluzje hialinowe w pneumocytach,
- fibryna w pęcherzykach płucnych,
- pęcherze podopłucnowe (ryc. 14.).

Przeciwko rozpoznaniu UIP przemawiają:

- brak aktywnych zmian i inne choroby śródmiaższowe, takie jak sarkoidoza czy histiocytoza z komórek Langerhansa,
- brak wyraźnego zapalenia śródmiaższowego,
- ziarniniaki.

Nacieki zapalne w zapaleniu zwyczajnym to głównie limfocyty T i B z nielicznymi plazmocytami. Limfocyty tworzą czasami grudkowe skupienia z centrami odczynowymi. Inne komórki nacieków zapalnych, takie jak makrofagi, komórki tuczne czy granulocyty obojętnochłonne i kwasochłonne, są nieliczne. Nie stwierdza się obecności ziarniniaków ani komórek nabłonkowych [14].

Włóknienie może być nieobecne lub słabo zaznaczone, we wczesnych etapach są to eozynofilne włókna kolagenowe. Typ kolagenu w tych miejscach to III lub IV, w późnych stadiach włóknienia I. Obecne są też strefowo ograniczone ogniska proliferacji miofibroblastów (dodatkowo w barwieniu na aktywną mięśnię gładkich) wykazujące równoległy blaszkowy przebieg w stosunku do przegrody. Wyścielające pneumocyty typu II wykazują cechy hiperplazji i czasami atypii (czasem w ich cytoplazmie są obecne amorficzne struktury przypominające ciała Mallory'ego w wątrobie).

Ogniska fibroblastyczne w formie drobnych struktur guzkowych wrastających do światła przestrzeni powietrznych są dobrze widoczne ze względu na ich myksoidne, niebieskawe podścielisko, wyraźnie jaśniejsze niż otoczenie, i obecność komórek wrzecionowatych. Strukturom tym towarzyszą: martwica nabłonków pęcherzyków i zapadnięcie światła pęcherzyków. Może to wskazywać na reakcję włączania wysięku do *interstitium* i uważa się je za czynny najwcześniejszy proces. King i wsp. [23] uważają, że obecność ognisk fibroblastycznych i ich nasilenie

jest związane ze złym rokowaniem w przebiegu tej postaci zapalenia. Nie stwierdza się błon szklistych – być może ze względu na to, że ich ogniska są zbyt małe.

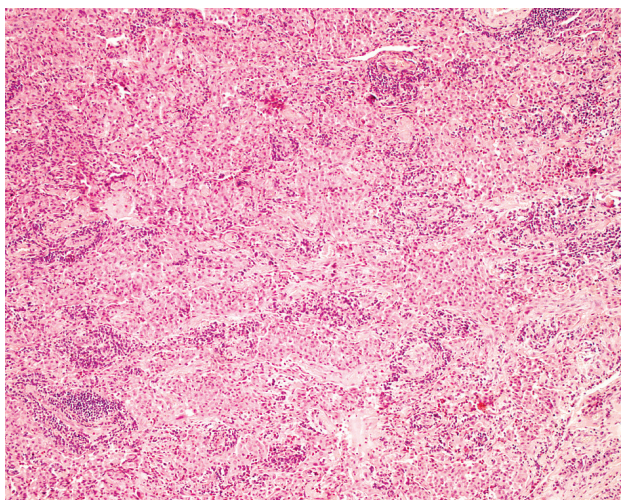
Końcowy stan płuca typu plastra miodu to powiększone struktury powietrzne o grubych włóknistych ścianach wysłane przez komórki sześciennic lub walcowate, niekiedy urzęsione. Proces tapetowania obwodowych struktur powietrznych przez nabłonki oskrzelowe i oskrzelikowe bywa określany mianem bronchiolizacji. Nabłonki te mogą czasami ulegać metaplastacji płaskonabłonkowej. Uważa się, że metaplastja płaskonabłonkowa może poprzedzać powstanie raka płaskonabłonkowego w płuca z zapaleniem śródmiaższowym zwyczajnym [24–28]. W świetle zazwyczaj dużych przestrzeni powietrznych obecny jest często śluz oraz makrofagi i granulocyty w różnej ilości.

Rozrost mięśni gładkich może być wyraźny (pochodzą one z mięśni gładkich otaczających w normalnym płucu przewody pęcherzykowe i oskrzeliki oddechowe). Często duże rozrosta mogą być mylone z rozrostem hamartomatycznym lub limfangioleiomiomatozą (LAM). W tym ostatnim przypadku pomocne może być wykonanie odczynu na HMB45, który wypada negatywnie w komórkach mięśniowych, a dodatnio w części komórek mięśniowych w LAM. Obecność wyraźnego włóknienia jest w tych przypadkach dowodem potwierdzającym UIP.

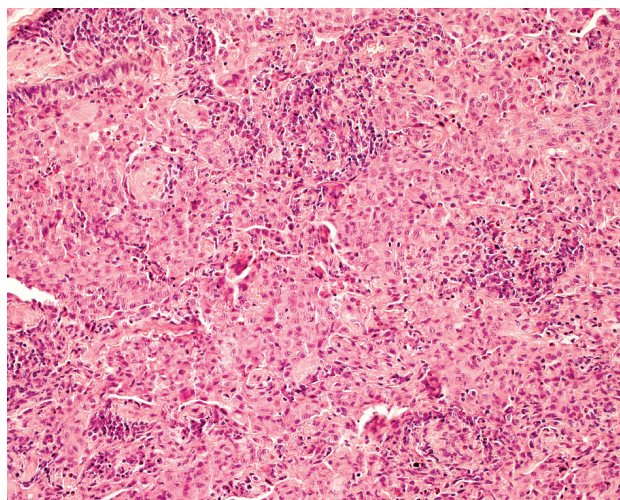
Naczynia w sąsiedztwie zmian wykazują często proliferację śródbłonnków i obecne jest wyraźne zgrubienie mięśniówki dużych naczyń. Skupienia makrofagów w świetle przestrzeni powietrznych mogą być obecne, ale nie są takie obfite jak w DIP.

Większość przypadków UIP nie sprawia problemów diagnostycznych, lecz są przypadki, które wymagają różnicowania z: przewlekłym zapaleniem płuc na podłożu nadwrażliwości, uszkodzeniem polekowym płuc, kolagenozami z zajęciem naczyń, azbestozą i zespołem Hermańskiego-Pudlaka.

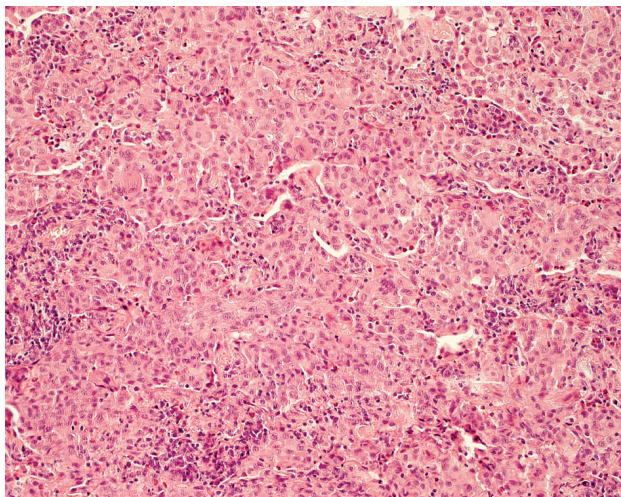
W kwestii nazewnictwa niektórzy identyfikują UIP z IPF (*interstitial pulmonary fibrosis*), co jest słuszne, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach zwyczajnego zapalenia. Ponadto w piśmiennictwie używane jest też



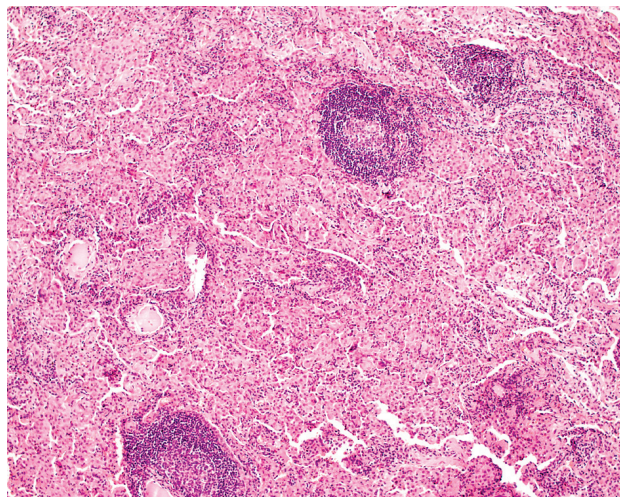
Rycina 15. Złuszczające zapalenie śródmiąższowe płuca, niemal niewidoczne przestrzenie powietrzne



Rycina 16. Złuszczające zapalenie śródmiąższowe – przestrzenie powietrzne wypełnione przez bardzo liczne fagocyty płucne



Rycina 17. Niewielkie nacieki zapalne w zrębie w zapaleniu złuszczającym płuca



Rycina 18. Złuszczające zapalenie śródmiąższowe płuca – widoczne grudkowe nacieki limfocytarne z centrami odczynowymi, zwłaszcza w okolicy oskrzelików

pojęcie CFA (*cryptogenic fibrosing alveolitis*) jako synonim IPF i UIP.

3. Złuszczające zapalenie śródmiąższowe płuca

Nazwa „złuszczające zapalenie śródmiąższowe płuca” (DIP) wprowadza w błąd, ponieważ w zapaleniu tym nie ma złuszczonego pneumocytów, a jedynie liczne makrofagi [38], a proces chorobowy nie toczy się głównie w zrębie płuca, ale w przestrzeniach powietrznych i w większości przypadków towarzyszy zapaleniu oskrzelików. Niektórzy uważają to zapalenie za wstępny etap UIP. Klinicznie charakteryzuje się dusznością i kaszlem. Średni wiek chorych wynosi 42 lata, tj. 10 lat mniej niż w przypadku UIP, w 90% są to palacze papierosów. Śmiertelność wynosi ok. 25%, a przeżycie ok. 12 lat. Leczenie kortykosteroidami jest skuteczne, ale zdarzają się nawroty. W patogenezie podkreśla się związek występowania choroby z paleniem papierosów [39].

Morfologicznie stwierdza się znaczną liczbę makrofagów w pęcherzykach płucnych, często towarzyszy temu zjawisku włóknienie w zrębie (*interstitium*), ale zapalenie jest minimalne. Zmiany są rozlane i jednorodne czasowo. Makrofagi, czasami wielojądrzaste, zawierają brunatny barwnik słabo barwiący się metodą błękitu berlińskiego. Czasami makrofagi zawierają tzw. niebieskie ciała [39].

3.1. Cechy charakterystyczne wg Trávise i wsp. [10]

Główne cechy charakterystyczne:

- jednorodne zajęcie miąższu płuca (ryc. 15. i 16.),
- wybitne gromadzenie makrofagów w pęcherzykach płucnych z brunatnym pigmentem w cytoplazmie,
- niewielkie lub średniego stopnia włóknienie przegród międzypęcherzykowych,
- niewielkie zapalenie w zrębie (ryc. 17.).

Mniej charakterystyczne cechy:

- hiperplazja kuboidalna pneumocytów typu II,
- skupienia limfocytów (ryc. 18.),

- zgrubienie błony środkowej i wewnętrznej naczyń,
- włóknienie oskrzelików i ich zmiany zapalne,
- włóknienie i zapalenia opłucnej,
- ciała niebieskie i nieliczne eozynofile, poszerzone naczynia limfatyczne opłucnej.

Przeciwno rozpoznaniu przemawiają:

- zaburzenie i przebudowa architektury płuc, płuco typu plastra miodu,
- brak silnego włóknienia,
- proliferacja mięśni gładkich,
- ogniska fibroblastyczne i organizujące się zapalenie płuc,
- obecność eozynofili.

W różnicowaniu należy uwzględnić tzw. zespół reakcji podobnych do DIP (*DIP-like reactions*) charakteryzujący się obfitym gromadzeniem makrofagów w pęcherzykach płucnych, podobnie jak w UIP, ale w odróżnieniu od DIP morfologia zmian zapalnych w różnych ogniskach jest odmienna i odzwierciedla różne fazy ich rozwoju; w jednych ogniskach dominuje wysięk z makrofagów lub naciek z limfocytów, a w innych – sąsiednich ogniskach – cechy włóknienia. Dodatkowo obserwuje się inne towarzyszące zmiany w płucach. W histiocytozie z komórek Langerhansa zmiany o typie *DIP-like* są rozsiane i choroba ta dotyczy często ludzi młodszych. Także w niektórych pylicach oraz w sąsiedztwie nowotworów płuc u palaczy mogą występować zmiany o typie reakcji *DIP-like* [14].

W tej grupie schorzeń mieszczą się też zapalenia oskrzelików towarzyszące śródmiąższowym zapaleniom płuc (RBILD) [27–36]. Schorzenie to występuje u palaczy dużej liczby papierosów i obserwuje się je w płucach w sąsiedztwie zmian nowotworowych.

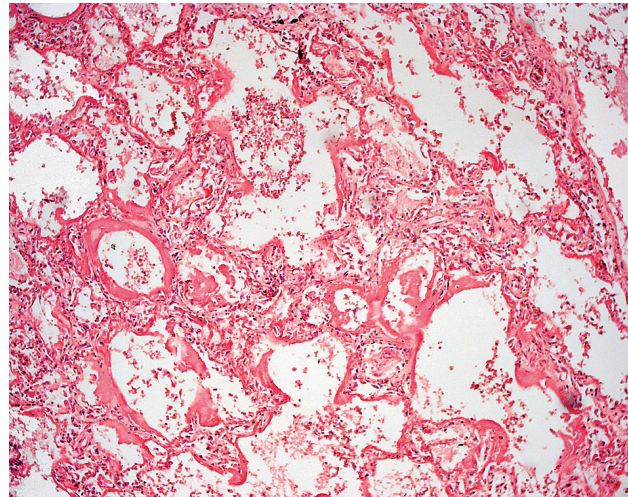
Obraz mikroskopowy zmiany charakteryzuje wypełnienie oskrzelików oddechowych przez makrofagi, miejscami wlewające się do sąsiadujących pęcherzyków płucnych. Zmianom tym towarzyszy pogrubienie przegród międzypęcherzykowych przez proliferację fibroblastów i produkcję kolagenu z wyraźnym promienistym układem w stosunku do oskrzeli. Nie stwierdza się cech przekształcenia płuca o typie plastra miodu ani obwodowego zajęcia pęcherzyków płucnych, a jedynie cechy rozedmy.

Klinicznie chorzy ci skarżą się na kaszel oraz mają skrócony oddech, rzadziej występuje ból w klatce piersiowej, gorączka czy utrata masy ciała. Badania radiologiczne mogą czasami dawać obraz prawidłowy, jednak w tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości widoczne są guzkowe zacieńczenia, a niekiedy obraz bywa podobny jak w DIP. Testy płucne wykazują zmiany obstrukcyjne i restrykcyjne, a popłuczyny oskrzelowe – liczne makrofagi.

Leczenie polega głównie na zaprzestaniu palenia. Trzy jednostki: DIP, RBILD i ziarniniakowatość z komórek Langerhansa, są definitywnie związane etiologicznie z paleniem papierosów.

4. Ostre zapalenie śródmiąższowe płuc – zespół Hammana-Richa

Występuje nagle u zdrowych osobników i bywa określane jako idiopatyczne ARDS o nieznanym etiologii. Jeżeli proces ten towarzyszy infekcjom, zatruciom narkoty-



Rycina 19. Płuco wstrząsowe z błonami szklistymi w zespole Hammana-Richa

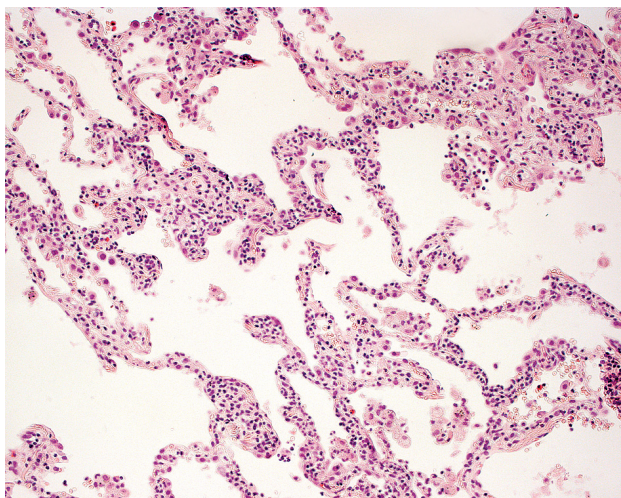
kami lub lekami, działaniu promieniowania, zaburzeniom hemodynamicznym i wielu różnym stanom chorobowym, nie powinien być zaliczany do tej grupy. Ostre śródmiąższowe zapalenie płuc objawia się dusznością i gorączką trwającymi 1–2 dni, przypomina objawy ostrej grypy. Średnia wieku chorych to 28 lat, śmiertelność wynosi ok. 70%. W obrazie radiologicznym obserwuje się obustronne zacieńczenia w płucach. Często chorzy wymagają sztucznej wentylacji. Morfologicznie obraz jest identyczny jak płuca wstrząsowego (*diffuse alveolar damage* – DAD) z tworzeniem błon szklistych w początkowej fazie (ryc. 19.), a po ok. 7 dniach przechodzi w fazę proliferacyjno-organizacyjną z włóknieniem. W ciągu całego przebiegu choroby istnieje poważne zagrożenie zapaleniem bakteryjnym odoskrzelowym. U chorych, którzy przeżyją, często następuje całkowite cofnięcie się zmian, czego nie obserwuje się nigdy w UIP [3, 37].

5. Niespecyficzne zapalenie śródmiąższowe płuc

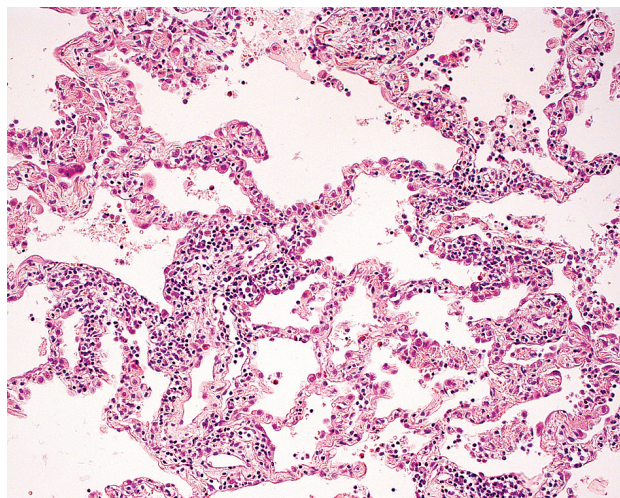
Użyte w nazwie słowo „niespecyficzne” budzi zastrzeżenia – nie wiadomo bowiem, czy chodzi o różną etiologię czy też różny obraz. Nie jest to do końca wyjaśnione. W pierwszej wersji określenie to dotyczyło zapaleń towarzyszących infekcjom HIV.

W badaniach nad etiologią tego typu zapalenia wykazano związek z kolagenozami (toczeń systemowy, *polymyositis*, *scleroderma*, zapalenie reumatoidalne stawów, zespół Sjögrena), ale może ono być także specjalną postacią alergicznego zapalenia płuc (*hypersensitivity pneumonia*) związanego z różnymi czynnikami zewnątrzpocho-dnymi (uczulenie na alergeny ptasie – papugi, kanarki i inne czynniki, podobne jak w płucu farmera), a także różne leki [39–47].

Obraz kliniczny jest podobny jak w innych zapaleniach śródmiąższowych – występują: duszność, kaszel, czasami gorączka, zacieńczenia obustronne w obrazie rentgenowskim w płucach. Choroba dotyczy ludzi w średnim wieku (średnia 46 lat). Prognoza u chorych jest dobra, a leczenie kortykosteroidami i czasami antymitotykami pomyślne (11% zachorowań kończy się zgonem), połowa chorych



Rycina 20. Niespecyficzne zapalenie śródmiąższowe płuca, typ komórkowy. Obecne jedynie drobne nacieki zapalne w zrębie płuca



Rycina 21. Obfitsze nacieki zapalne w komórkowym zapaleniu niespecyficznym

zostaje całkowicie wyleczona. Lepiej rokuje postać komórkowa niż włókniejąca, choć i ta druga może się cofnąć.

Obraz morfologiczny – zmiany są czasowo jednakowe i dotyczą zarówno nacieku zapalnego, jak i włóknienia. Katzenstein i Fiorelli [7] wyróżnili trzy typy:

- I – głównie z zapaleniem śródmiąższowym,
- II – z zapaleniem i włóknieniem,
- III – głównie z włóknieniem.

Obecnie morfologicznie to zapalenie dzieli się wg Travisa i wsp. [10] na dwie postaci: dwa pierwsze z podziału Katzenstein i Fiorelliego rokuje podobnie i wystarczy podział na typ komórkowy i włókniejący, przy czym ten drugi typ ma wyraźnie gorsze rokowanie. Na pierwszy typ komórkowy chorują ludzie młodszy.

5.1. Cechy histologiczne NSIP – typ komórkowy wg Travisa [10]

Główne cechy charakterystyczne:

- średnie lub słabe nacieki zapalne w zrębie płuca – limfocyty i nieliczne plazmocyty oraz makrofagi (ryc. 20. i 21.),
- proliferacja pneumocytów typu II w miejscach zapalenia,
- obraz czasowo jednorodny.

Mniej charakterystyczne cechy:

- organizujące się zapalenie płuc,
- skupienia limfocytów,
- makrofagi w pęcherzykach,
- zapalenie oskrzelików,
- włóknienie oskrzelików,
- przewlekłe zapalenie opłucnej,
- metaplasja płaskonabłonkowa,
- szczeliny cholesterolowe,
- ogniskowo eozynofile,
- pogrubienie naczyń tętniczych.

Przeciwko rozpoznaniu przemawiają:

- znaczne pogrubienie zrębu, płuco typu plastra miodu,
- brak zachowania architektury płuca,
- rozlane poważne nacieki w przegrodach,
- liczne ziarniniaki,
- liczne eozynofile,
- inkluzje wirusowe.

5.2. Histologiczne cechy NSIP – typ włókniejący

Główne cechy charakterystyczne:

- rozlane włóknienie bez czasowych różnic i ogniskowości jak w UIP (ryc. 22., 23. i 24.),
- zachowanie architektury płuca,
- zapalenie w zrębie – umiarkowane lub słabe.

Mniej charakterystyczne cechy:

- proliferacja pneumocytów typu II,
- metaplasja oskrzelikowa,
- zgrubienie błony wewnętrznej i środkowej naczyń,
- skupienia limfocytów,
- włóknienie opłucnej,
- włóknienie oskrzelików i ich stan zapalny,
- metaplasja płaskonabłonkowa,
- metaplasja tłuszczowa opłucnej,
- rzadkie eozynofile w pęcherzykach lub zrębie,
- neutrofile w pęcherzykach,
- atypowy rozrost pneumocytów,
- organizujące się ogniskowo zapalenie płuc,
- szczeliny po cholesterolu,
- metaplastyczne kostnienie i/lub wapnienie,
- ciała niebieskie.

Przeciwko rozpoznaniu przemawiają:

- obecność ognisk fibroblastycznych,
- brak związku z drogami oddechowymi,
- liczne eozynofile,
- liczne ziarniniaki,
- inkluzje wirusowe.

Naciekowi zapalnemu z limfocytów i nielicznych plazmocytów towarzyszy nasilone włóknienie (złogi odkładanego kolagenu i nieliczne fibroblasty). Proces jest rozsiaany i często bronchiolocentryczny, a ogniska zmian zapalnych przeplatają się z prawidłową tkanką płuc. W pęcherzykach płucnych bywają obecne makrofagi, a w okolicach okołooskrzelikowych czasami widoczne są ziarniniaki.

Etiologia jest różna: czasami kolagenoza, nadwrażliwość na czynniki środowiskowe i leki (łącznie ok. 40%). Występuje też postać idiopatyczna. Wolno resorbujący się AIP, źle pobrane UIP lub zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia* – BOOP) mogą stanowić problemy diagnostyczne.

6. Kryptogenne zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc

W 2001 r. *American Thoracic Society* i *European Respiratory Society* dołączyły do grupy zapaleń śródmiąższowych płuc również kryptogenne zapalenie płuc (*pneumonia kryptogenes*), BOOP – typ idiopatycznego zapalenia bardzo dobrze reagujący na leczenie kortykosteroidami.

Etiologia schorzenia nie jest znana. Bierze się pod uwagę zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze, leki oraz choroby kolagenowe naczyń.

Klinicznie przypadki dotyczą chorych w 5. i 6. dekadzie życia, równie często mężczyzn i kobiet, częściej osób niepalących. Chorzy skarżą się na kaszel i duszność, czasami spadek wagi, gorączkę, w ciągu 2–3 miesięcy, zwykle po przebytej infekcji układu oddechowego leczonej antybiotykami. Osluchowo mogą być obecne trzeszczenia wdechowe. Wyniki badań laboratoryjnych są nietypowe, w płucach stwierdza się cechy ubytków restrykcyjnych. W badaniach radiologicznych widoczne są rozsiane zagęszczenia, głównie podopłucnowe.

W wycinkach z płuca stwierdza się rozsiane zmiany o typie luźnych ognisk fibroblastycznych lub ziarniniakowych o tym samym czasowym przebiegu. Czopy tkanki fibroblastycznej w przestrzeniach powietrznych są bogate w mukopolisacharydy, nie zawierają obfitego kolagenu i lokalizują się głównie okołooskrzelikowo. W zrębie pęcherzyków są obecne nieliczne nacieki, głównie z limfocytów i plazmocytoz. Granulocyty obojętnochłonne i kwasochłonne są nieliczne. Architektura płuca jest zachowana, nie stwierdza się struktur o typie plastra miodu. Pozostały miąższ płuc jest prawidłowy.

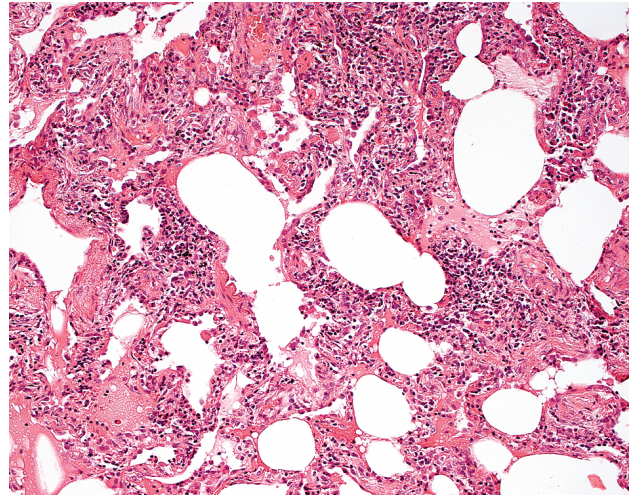
W różnicowaniu bierze się pod uwagę UIP, DIP, NSIP i choroby alergiczne. Zazwyczaj szczegółowa analiza patokliniczna pozwala na odróżnienie tych procesów.

7. Limfocytarne zapalenie śródmiąższowe płuc

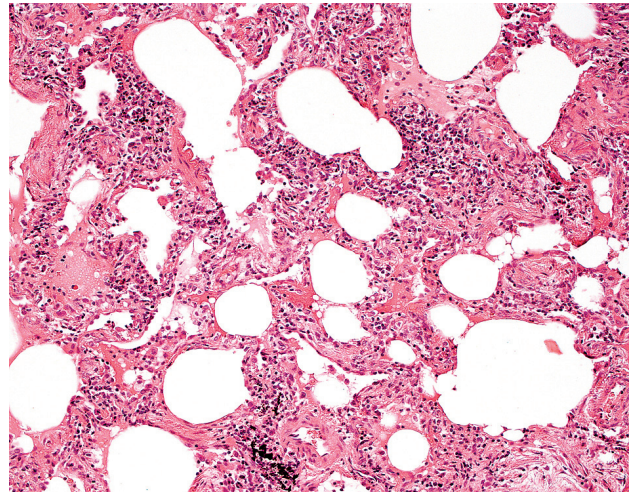
Ten typ zapalenia śródmiąższowego może występować jako izolowana jednostka lub może towarzyszyć innym chorobom. Mogą to być kolagenozy, marskość wątroby, AIDS, wole Hashimoto, immunosupresja, infekcja wirusem Epsteina-Barr, leki, przeszczep szpiku oraz zapalenia alergiczne płuc [47–52].

Morfologicznie choroba charakteryzuje się rozległymi naciekami limfocytarnymi w zrębie pęcherzyków płucnych; nacieki limfocytarne nie wykazują cech złośliwości, mają poliklonalny charakter i towarzyszą im liczne plazmocyty. W tej jednostce nie tworzą się struktury guzowate charakterystyczne dla chłoniaków. W nacieku mogą dominować limfocyty T (CD3+) lub B (CD20+), zwłaszcza w formach grudkowych. Często możemy obserwować tworzenie grudek chłonnych z centrami odczynowymi. To powoduje korelację tej jednostki z tzw. rozlanym rozrostem limfocytarnym, który winien być rozpoznawany, gdy nacieki limfocytarne i grudki są rozmieszczone w sąsiedztwie dróg limfatycznych.

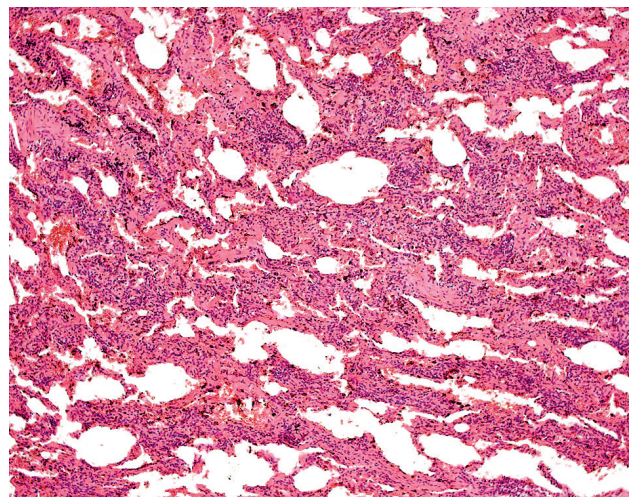
W diagnostyce różnicowej przy niewielkich naciekach w zrębie należy uwzględnić komórkową postać NSIP.



Rycina 22. Niespecyficzne zapalenie śródmiąższowe płuc, typ włókniejący, widoczne jednorodne zajęcie całego fragmentu płuca ze znacznego stopnia włóknieniem zrębu



Rycina 23. Nasilone włóknienie zrębu w niespecyficznym zapaleniu śródmiąższowym jest wyraźnym złe rokującym czynnikiem



Rycina 24. Typ włókniejący niespecyficznego zapalenia śródmiąższowego, wyraźne włóknienie i limfocytarne nacieki zapalne w zrębie

Większe nacieki wymagają różnicowania z chłoniakami MALT, głównie typu strefy brzeżnej (*marginal zone lymphoma*), w tych przypadkach dominują limfocyty B. Limfocytarne zapalenie śródmiąższowe płuc jest zawsze poliklonalne, chłoniaki wykazują monoklonalność, restrikcję łańcuchów lekkich widoczną w badaniach metodami immunoperoksydazowymi lub cytometrii przepływowej albo rearanżację łańcucha immunoglobuliny J w badaniu metodą PCR czy *Southern Blot*.

W leczeniu należy uwzględnić etiologię schorzenia, w wielu przypadkach kortykosteroidy bywały skuteczne.

Piśmiennictwo

- Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, LeMay eds: *Frontiers of pulmonary radiology*. Grune and Stratton 1969; 102-141.
- Liebow AA. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res* 1975; 8: 1-33.
- Hamman L, Rich A. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung. *Bull John Hopkins Hosp* 1944; 74: 177.
- Morice WG, Colby ThV. Lymphoproliferative diseases. In: Dail and Hammar's pulmonary pathology. Eds: Tomashefski JF, Cagle PhT, Farver CF, Fraire AE. Vol. II Springer, New York 2008; 1-46.
- Anttila S, Sutinen S, Paananen M, et al. Hard metal lung disease: a clinical, histological, ultrastructural and X-ray microanalytical study. *Eur J Respir Dis* 1986; 69: 83-94.
- Demedts M, Gheysens B, Nagels J, et al. Cobalt lung in diamond polishers. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 130-135.
- Katzenstein AA, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 136-147.
- Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, et al. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162: 2213-2217.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society: American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- Travis WD, Matsui K, Moss J, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognosis significance of cellular and fibrosing patterns. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 19-33.
- Travis WD, Colby ThV, Koss MN, et al. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. *Atlas of nontumor pathology*. American Registry of Pathology and AFIP. Bethesda 2002; 53-82.
- Kim DS, Collard HR, King TE. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thoracic Soc* 2006; 3: 285-292.
- Nicholson AG. Interstitial pneumonias. In: Dail and Hammar's pulmonary pathology. Tomashefski JF, Cagle PhT, Farver CF, Fraire AE (eds). Springer. New York 2008, 695-721.
- Katzenstein AA. Idiopathic interstitial pneumonia. In: Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Saunders, Philadelphia 1997; 48-80.
- Visscher DW, Myers JL. Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonia. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 322-329.
- Katzenstein A, Myers J. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315.
- Leslie KO. A pathologic approach to the classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2005; 128: 513S-519S.
- Ryu JH, Colby ThV, Hartman ThE. Idiopathic pulmonary fibrosis: current concepts. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 1085-1101.
- Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Crit Care Med* 1998; 157: 199-203.
- Muller NL, Colby TV. Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. *Radiographics* 1997; 167: 1016-1022.
- Katzenstein A, Zisman D, Litzky L, et al. Usual interstitial pneumonia: histologic study of biopsy and explant specimens. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1567-1577.
- Nicholson AG. Classification of idiopathic interstitial pneumonias making sense of the alphabet soup. *Histopathology* 2002; 41: 381-391.
- King TE, Schwarz MI, Brown K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164: 1025-1032.
- Qunn L, Takemura T, Ikushima S, et al. Hyperplastic epithelial foci in honeycomb lesions in idiopathic pulmonary fibrosis. *Virchows Arch* 2002; 441: 271-278.
- Kawasaki H, Ogura T, Yokose T, et al. p53 gene alteration in atypical epithelial lesions and carcinoma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Human Pathol* 2001; 32: 1043-1049.
- Park J, Kim DS, Shim TS, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J* 2001; 17: 1216-1219.
- Hironaka M, Fukayama M. Pulmonary fibrosis and lung carcinoma: a comparative study of metaplastic epithelia in honeycombed areas of usual interstitial pneumonia with or without lung carcinoma. *Pathol International* 1999; 49: 1060-1066.
- Aubry MC, Myers JL, Douglas WW, et al. Primary pulmonary carcinoma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 763-770.
- Carrington CB, Gaensler GA, Coutu RE, et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Eng J Med* 1978; 298: 801-809.
- Myers JL, Veal CF, Shin NS, et al. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung diseases. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 880-884.
- Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1373-1380.
- Moon J, du Bois RM, Colby TV, et al. Clinical significances of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999; 54: 1009-1014.
- Fraig M, Shreesha U, Savici D, et al. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 647-653.
- King TE. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1993; 14: 693-698.
- Park JS, Brown KK, Tudor RM, et al. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 13-20.
- Heyneman LE, Ward SE, Lynch DA, et al. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: Different entities or part of the spectrum of the same disease process? *AM J Roentgenol* 1999; 173: 1617-1622.
- Beasley MB. Acute lung injury. In: Dail and Hammar's pulmonary pathology. Vol. I. Tomashefski JF, Cagle PhT, Farver CF, Fraire AE (ed.). Springer 2008; 64-76.
- Ognibene FP, Masur H, Rogers P, et al. Nonspecific interstitial pneumonitis without evidence of *Pneumocystis carinii* in symptomatic patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1988; 109: 874-879.
- Fromm GB, Dun LJ, Harris JO. Desquamative interstitial pneumonitis. Characterisation of free intraalveolar cells. *Chest* 1980; 77: 552-556.
- Cottin V, Donsebeck AV, Revel D, et al. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity

- in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1286-1293.
41. Danil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160: 899-905.
42. Travis WD, Matsui K, Moss J, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. Prognostic significance of cellular et fibrosing patterns. *Am J Surg Pathol* 2000; 1: 19-33.
43. Katzenstein AL, Myers JL. Nonspecific interstitial pneumonia and others idiopathic pneumonias. Classification and diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1-3.
44. Kim TS, Lee KS, Chung MP, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: high-resolution CT and pathologic findings. *AM J Roentgenol* 1998; 171: 1645-1650.
45. Nagai S, Kitachi M, Itoh H, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998; 12: 1010-1019.
46. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003; 58: 163-168.
47. Colby TV, Carrington CB. Lymphoreticular tumors and infiltrates of the lung. *Pathol Annu* 1983; 18: 27-70.
48. Colby TV, Koss MN, Travis WD. Atlas of the tumor pathology. Tumors of the lower respiratory tract. AFIP Washington 1994; 424-427.
49. Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases. *Pathology* 1987; 19: 178-185.
50. Nicholson AG, Watherspoon AC, Diss TC, et al. Reactive pulmonary lymphoid disorders. *Histopathology* 1995; 26: 405-412.
51. Addis BJ, Hyjek E, Isaacson PG. Primary pulmonary lymphoma: A re-appraisal of its histogenesis and its relationship to pseudolymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. *Histopathology* 1988; 13: 1-17.
52. Carter D, Patchewsky AS, Clifton FM. Tumors and tumor-like lesions of the lung. Saunders, Philadelphia 1998; 182-184.